

УДК 615.31

DOI: 10.15587/2313-8416.2014.34227

## ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ НАНОЧАСТИЦ ЗОЛОТА И АЛМАЗОВ

© Н. Ф. Беляева, К. В. Золотарёв, В. Н. Каширцева, О. С. Дружиловская, Д. В. Игнатов, О. М. Ипатова, М. В. Михайлова

*Проведено исследование токсичности наночастиц золота и алмазов на ранних стадиях развития зебрафиш (*Danio rerio*). Токсического действия нанозолота выявлено не было. В то же время, действие наноалмазов в течение 7 суток вызывало как летальные эффекты ( $LC_{50}=104\pm 18$  мг/л), так и отклонения в развитии*

**Ключевые слова:** наночастицы, наноалмазы, нанозолото, токсические эффекты, модельные системы, зебрафиш, эмбрионы, личинки

*Toxicity of gold and diamond nanoparticles in zebrafish (*Danio rerio*) early life stages has been assessed. No toxic action of nanogold has been found. At the same time, nanodiamonds caused lethal effects ( $LC_{50}$  is  $104\pm 18$  mg/L) as well as developmental abnormalities during 7 days*

**Keywords:** nanoparticles, nanogold, nanodiamonds, toxic effects, model systems, zebrafish, embryos, larvae

### 1. Введение

В последнее время все большее внимание уделяется исследованию биобезопасности новых наноматериалов и создаваемых на их основе наночастиц (НЧ), применение которых в разных областях медицинской науки значительно возрастает [1]. Использование новых наноматериалов ограничено присущей им токсичностью. Нанотоксикология имеет дело с изучением взаимодействия наноструктур с биологическими системами и объяснение связи между физическими и химическими свойствами наноматериалов (такими, как размер, форма, свойства их поверхности, химический состав и степень агрегации) с индукцией токсического ответа [1]. Известно, что наночастицы могут проникать в организм через кожу, дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт. Биокинетика НЧ и более крупных частиц различаются между собой. Имеющиеся в настоящее время в литературе сведения о токсичности наноматериалов противоречивы, что говорит о необходимости дальнейших исследований с использованием различных экспериментальных моделей.

### 2. Постановка проблемы

Целью настоящей работы было исследование токсического действия коммерческих образцов НЧ золота (Au) и наноалмазов (C) с использованием модели *Danio rerio* (*Brachydanio rerio*, зебрафиш). Исследование токсичности с использованием эмбрионов зебрафиш является простым и информативным. Следует сказать, что оценка токсичности наноалмазов на этой модели нами проведено впервые. Использование модели зебрафиш дает возможность быстрой оценки токсичности НЧ и позволяет провести «отсев» тех образцов, которые проявляют высокую токсичность [2].

### 3. Литературный обзор

Золото (Au) является одним из наиболее химически нейтральных веществ. В настоящее время НЧ золота исследуются в качестве контрастного средства для фототермической терапии рака.

Известно, что НЧ золота могут выделять тепло в ответ на инфракрасное облучение [3]. Кроме того, наночастицы Au являются перспективными средствами для диагностики и селективной доставки в клетки лекарственных веществ. Так, для онкологических целей сферические наночастицы золота связывают с фактором некроза опухоли ( $\alpha$ -TNF). Исследуется также возможность применения такого способа доставки для некоторых противоопухолевых препаратов (цисплатина, оксиплатина, доксорубицина, метотрексата). Наночастицам золота присуща и собственная противоопухолевая активность [4]. Таким образом, сочетание уникальных свойств, присущих НЧ золота, позволяет рассматривать их в качестве многофункционального противоопухолевого агента [5].

Алмаз (C). Благодаря своей гидрофобности наноалмазы являются перспективным материалом для доставки в клетки гидрофобных лекарственных веществ. Обработка сильной кислотой приводит к тому, что наноалмазы покрываются карбоксильными группами и могут служить переносчиками гидрофобных веществ с основными свойствами. Для доставки в клетки кислых (анионных) лекарственных веществ кислые наноалмазы необходимо нейтрализовать путем связывания карбоксильных групп атомов с аминокетонами.

Для оценки безопасности наночастиц нами была выбрана модель аквариумной рыбки *Danio rerio* (зебрафиш), которая широко используется в биомедицинских исследованиях для оценки токсичности потенциальных лекарственных средств [6]. В последние годы эта модель все чаще используется для исследования токсичности различных НЧ [2, 7, 8]. Так, в 2007 году были опубликованы результаты исследования транспорта и накопления наночастиц серебра на ранних стадиях развития эмбрионов зебрафиш [9]. Показано, что в концентрации до 0,08 нМ наночастицы серебра не оказывают токсического действия на развивающийся эмбрион. Однако, при повышении концентрации наночастиц до 0,19 нМ уже не было обнаружено нормально

развивающихся эмбрионов. При этом были выявлены следующие нарушения в развитии зебрафиш: дефект плавников, искривление хвоста, отеки в области сердца, головы и желточного мешка, а также нарушения в развитии глаз. На этой модели исследовалась также токсичность НЧ коллоидного золота различных размеров [10–12]. Показано, что коллоидное золото с размером НЧ от 3 до 100 нм и в концентрации от 0,05 до 50 мг/л является не токсичным (время экспозиции 120 ч) [13]. О не токсичности низких концентраций НЧ золота (от 0,002 до 0,02 мг/л), размером от 15 до 35 нм покрытых поливиниловым спиртом, свидетельствуют данные Asharani и соавт., показавших отсутствие в течение 72 часов каких-либо токсических эффектов, включая кардиотоксические, а также реакцию на касание [14]. Сведений об оценке токсичности наноалмазов на этой модели мы не обнаружили.

#### 4. Основная часть

Оценка токсичности нанозолота и наноалмазов на ранних стадиях развития *Danio rerio*.

##### 4. 1. Материалы и методы

В работе были использованы следующие НЧ: раствор коллоидного золота (Au) с концентрацией  $58 \pm 3$  мг/л (чистота 99,8 %, диаметр частиц 9,5 нм, «Биотест», Россия); кластерный наноалмазный материал (марки RUDDM, чистота 99,4 %, М. В ОАО «Рел-Дзержинск», Россия).

Приготовление суспензий НЧ. Суспензию нанозолота готовили путём разбавления исходной суспензии до нужных концентраций. Суспензию наноалмазов готовили путём диспергирования навесок в дистиллированной воде (концентрация 10 г/л) и озвучиванием на ледяной бане в течение 30 минут, используя 65 % мощности УЗ-дезинтегратора (Bandelin Sonopuls HD 2200, Германия). Размеры НЧ контролировали с помощью субмикронного анализатора размеров частиц «Beckman N5 Submicron Particle Size Analyzer» («Beckman Coulter, Inc.», США). Определение светопропускания и светопоглощения дисперсий наночастиц проводили на спектрофотометре Agilent 8453 («Agilent Technologies», Германия).

При инкубации с эмбрионами НЧ Au были использованы концентрации от 13 до 58 мг/л, а для наноалмазов – от 25 мг/л до 5 г/л. Были проведены предварительные эксперименты, которые обосновали использование для инкубации эмбрионов зебрафиш ресоставленной и дистиллированной воды в соотношении 1:4. Это соотношение вызывало 5-кратное снижение концентрации ионов ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$ ), что обеспечивало относительную устойчивость суспензии НЧ в ходе эксперимента и незначительно влияло на жизненно важные параметры эмбрионов (выживаемость эмбрионов и сроки вылупления личинок) по сравнению с контролем.

Для оценки повреждающего действия НЧ были использованы эмбрионы и личинки *Danio rerio* (*Brachydanio rerio*). Для содержания рыб и в эксперименте использовали ресоставленную воду,

соответствующую стандарту ISO [15] и обеспечивающую оптимальные соотношения концентраций ионов ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Na^+$ ), необходимых для нормального развития эмбрионов.

Получение оплодотворённой икры проводили согласно протоколу OECD 2006 [16]. Через 3–4 ч после оплодотворения (стадии 16-32-клеточного бластомера) икру переносили в чашку Петри с ресоставленной водой и оплодотворённые икринки отделяли от неоплодотворённых с использованием стереоскопического бинокулярного микроскопа (Leica EZ 4D, Германия). Неоплодотворённые икринки, а также икринки с повреждённым хорионом в опыте не использовались. В каждую лунку 24-х луночного планшета помещали по 2 мл суспензии НЧ с концентрацией 25 мг/л–5 г/л (кроме Au, где невозможно превысить концентрацию исходной суспензии, равную 58 мг/л). На каждую концентрацию использовали один планшет. Затем в каждую из лунок помещали по одной оплодотворённой икринке и инкубировали в течение 7 суток при температуре  $26 \pm 0,1$  °C, pH 6,5–7,5 в термостатируемом инкубаторе (Bandelin BD23, Германия).

В течение 7 суток инкубации регистрировали количество мёртвых эмбрионов (острая токсичность). Мёртвым считался либо непрозрачный эмбрион (наиболее типичный признак), либо эмбрион с небу-ющим сердцем (что можно определить уже через 48 ч инкубации). На тех же эмбрионах проводили оценку тератогенных эффектов суспензий НЧ.

По окончании инкубации определяли значение  $LC_{50}$  (т. е. концентрации, при которой погибало 50 % эмбрионов относительно контроля) и процент отклонений в развитии у выживших особей (незаполненность плавательного пузыря, отеки перикарда). Выявленные изменения фиксировали с помощью цифровой камеры, встроенной в бинокулярный микроскоп.

##### 4. 2. Результаты исследования и их обсуждение

Характеристика водных суспензий НЧ. Для того чтобы оценить размеры НЧ в получаемых на их основе суспензиях использовали метод лазерной корреляционной спектроскопии.

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что только для НЧ Au и наноалмазов полученные размеры частиц близки к их паспортным данным.

Таблица 1  
Диаметр наночастиц, полученный методом лазерной корреляционной спектроскопии

Наночастицы	Диаметр частиц в водной суспензии*, нм	Диаметр частиц по паспорту, нм
C	83,4–89,8	70
Au	10,5–17,1	9,5

\*Даны интервалы значений, полученных по 3–5 независимым определениям

Исследование токсичности НЧ. Токсическое действие оценивали через 7 суток инкубации эмбрионов зебрафиш с НЧ по значению  $LC_{50}$  (острая токсичность), а также фиксируя отклонения в развитии у выживших особей. Проведенные нами исследования показали, что НЧ Au в исследуемых интервалах концентраций не проявили острой токсичности. Исследованные НЧ не проявили также и тератогенного действия на сроках развития эмбрионов зебрафиш до 72 часов.

Для вычисления  $LC_{50}$  строили графики зависимости выживаемости личинок от десятичного логарифма концентрации частиц (данные не приведены). Полученное значение  $LC_{50}$  для наноалмазов составило  $104 \pm 18$  мг/л. Среди отклонений в развитии фиксировали незаполненность плавательного пузыря (табл. 2) и отек перикарда. Отек перикарда был отмечен для НЧ алмаза при концентрациях, превышающих 250 мг/л. Отек перикарда всегда сопровождался незаполненностью плавательного пузыря, возможно потому, что такая личинка не может всплыть на поверхность для заполнения пузыря воздухом.

Таблица 2

Оценка токсичности наноалмазов по регистрации отклонений в развитии *Danio rerio*

Концентрация наноалмазов, г/л	Доля личинок с незаполненным плавательным пузырем (% среди выживших)
0,1	0
0,25	$44 \pm 10$
0,5	$70 \pm 9$
1,0	$77 \pm 12$
2,5	100

На рис. 1 изображена личинка в возрасте 7 суток в суспензии наноалмазов с концентрацией 500 мг/л с сильным отеком в области перикарда и незаполненным плавательным пузырем.



Рис. 1. Личинка в возрасте 7 суток в суспензии наноалмазов с концентрацией 500 мг/л с сильным отеком перикарда и незаполненным плавательным пузырем

Для сравнения нормально развитые 7-суточные личинки изображены на рис. 2. Хроническая токсичность суспензий наноалмазов может быть

вызвана гидрофобностью кристалла, что способствует налипанию частиц на клеточные мембраны и затруднению мембранного транспорта.



Рис. 2. Нормально развитые 7-суточные личинки *Danio rerio*

Наши эксперименты не выявили токсического действия НЧ коллоидного золота в течение 7 суток воздействия на развивающийся эмбрион зебрафиш, что согласуется с данными О. Вар-Пан и соавт. [13], проводивших опыты в течение 5 суток. В то же время имеется сообщение [17] о нарушении развития глаз у зебрафиш под действием наночастиц золота размером 1,3 нм.

## 5. Выводы

1. Выявлено токсическое действие суспензии наноалмазов на ранних стадиях развития *Danio rerio*. Значение  $LC_{50}$  через 7 суток инкубации с наночастицами составило  $104 \pm 18$  мг/л.

2. Выдерживание эмбрионов и личинок зебрафиш в суспензии наноалмазов приводило к появлению отклонений в развитии, таких как незаполненность плавательного пузыря и отек перикарда.

3. Токсического действия наночастиц золота обнаружено не было.

## Литература

1. Колесниченко, А. В. Токсичность наноматериалов – 15 лет исследований [Текст] / А. В. Колесниченко, М. А. Тимофеев, М. В. Протопопова // Российские нанотехнологии. – 2008. – Т. 58, № 3-4. – С. 54–61.
2. Fako, V. E. Zebrafish as a correlative and predictive model for assessing biomaterial nanotoxicity [Text] / V. E. Fako, D. Y. Furgeson // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2009. – Vol. 61, Issue 6. – P. 478–486. doi: 10.1016/j.addr.2009.03.008
3. Huff, T. B. Hyperthermic effects of gold nanorods on tumor cells [Text] / T. B. Huff, L. Tong, Y. Zhao, M. N. Hansen, J. X. Cheng, A. Wei // Nanomedicine. – 2007. – Vol. 2, Issue 1. – P. 125–132. doi: 10.2217/17435889.2.1.125
4. Dreaden, E. C. Beating cancer in multiple ways using nanogold [Text] / E. C. Dreaden, M. A. Mackey, X. Huang, B. Kang, M. A. El-Sayed // Chemical Society Reviews. – 2011. – Vol. 40, Issue 7. – P. 3391–3404. doi: 10.1039/c0cs00180e

5. Huang, X. Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy [Text] / X. Huang, P. K. Jain, I. H. El-Sayed, M. A. El-Sayed // *Nanomedicine*. – 2007. – Vol. 2, Issue 5. – P. 681–693. doi: 10.2217/17435889.2.5.681
6. Belyaeva, N. F. Zebrafish as a model system for biomedical studies [Text] / N. F. Belyaeva, V. N. Kashirtseva, N. V. Medvedeva, Y. Y. Khudoklinova, O. M. Ipatova, A. I. Archakov // *Biochemistry (Moscow) Suppl. B: Biomedical Chemistry*. – 2009. – Vol. 3, Issue 4. – P. 343–350. doi: 10.1134/s1990750809040039
7. Zolotarev, K. V. Assessment of Toxicity of Cdse/Cds/Zns/S,S-Dihydrolipoic Acid/Polyacrylic Acid Quantum Dots at Danio rerio Embryos and Larvae [Text] / K. V. Zolotarev, V. N. Kashirtseva, A. V. Mishin, N. F. Belyaeva, N. V. Medvedeva, O. M. Ipatova // *ISRN Nanotechnology*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1–5. doi: 10.5402/2012/914636
8. Kovriznyh, J. A. Acute toxicity of 31 different nanoparticles to zebrafish (*Danio rerio*) tested in adulthood and in early life stages - comparative study [Text] / J. A. Kovriznyh, R. Sotniková, D. Zeljenková, E. Rollerová, E. Szabová, S. Wimmerová // *Interdisciplinary Toxicology*. – 2013. – Vol. 6, Issue 2. – P. 67–73. doi: 10.2478/intox-2013-0012
9. Lee, K. J. In vivo imaging of transport and biocompatibility of single silver nanoparticles in early development of zebrafish embryos [Text] / K. J. Lee, P. D. Nallathamby, L. M. Browning, C. J. Osgood, X. N. Xu // *ACS Nano*. – 2007. – Vol. 1, Issue 2. – P. 133–144. doi: 10.1021/nn700048y
10. Rizzo, L. Y. In Vivo Nanotoxicity Testing using the Zebrafish Embryo Assay [Text] / L. Y. Rizzo, S. K. Golombek, M. E. Mertens, Y. Pan, D. Laaf, J. Broda, J. Jayapaul, D. Möckel, V. Subr, W. E. Hennink, G. Storm, U. Simon, W. Jahn-Dechent, F. Kiessling, T. Lammers // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2013. – Vol. 1, Issue 32. – P. 3918. doi: 10.1039/c3tb20528b
11. Browning, L. M. Real-time in vivo imaging of size-dependent transport and toxicity of gold nanoparticles in zebrafish embryos using single nanoparticle plasmonic spectroscopy [Text] / L. M. Browning, T. Huang, X. H. Xu // *Interface Focus*. – 2013. – Vol. 3, Issue 3. – P. 20120098. doi: 10.1098/rsfs.2012.0098
12. García-Camero, J. P. Converging hazard assessment of gold nanoparticles to aquatic organisms [Text] / J. P. García-Camero, M. Núñez García, G. D. López, A. L. Herranz, L. Cuevas, E. Pérez-Pastrana, J. S. Cuadal, M. R. Castellort, A. C. Calvo // *Chemosphere*. – 2013. – Vol. 93, Issue 6. – P. 1194–1200. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.06.074
13. Bar-Ilan, O. R. Toxicity Assessments of Multisized Gold and Silver Nanoparticles in Zebrafish Embryos [Text] / O. R. Bar-Ilan, M. Albrecht, V. E. Fako, D. Y. Furgeson // *Small*. – 2009. – Vol. 5, Issue 16. – P. 1897–1910. doi: 10.1002/sml.200801716
14. Asharani, P. V. Comparison of the toxicity of silver, gold and platinum nanoparticles in developing zebrafish embryos [Text] / P. V. Asharani, Y. Lianwu, Z. Gong, S. Valiyaveetil // *Nanotoxicology*. – 2011. – Vol. 5, Issue 1. – P. 43–54. doi: 10.3109/17435390.2010.489207
15. ISO. Water quality – Determination of the acute lethal toxicity of substances to a freshwater fish [*Brachydanio rerio* Hamilton-Buchanan (Teleostei, Cyprinidae)] Part 3: Flow-through method [Text] / ISO // ISO 7346-3:1996, 1996. – 11 p.
16. OECD. Guideline for the testing of chemicals. Fish Embryo Toxicity (FET) Test [Text] / OECD Draft proposal for a new guideline, 2006. – 11 p.
17. Kim, K. T. Gold nanoparticles disrupt zebrafish eye development and pigmentation [Text] / K. T. Kim, T. Zaikova, J. E. Hutchison, R. L. Tanguay // *Toxicological Sciences*. – 2013. – Vol. 133, Issue 2. – P. 275–288. doi: 10.1093/toxsci/kft081

## References

1. Kolesnichenko, A. V., Timofeev, M. A., Protopopova, M. V. (2008). Toxicity of nanomaterials – 15 years of research. *Rossiiskie Nanotekhnologii*, 58 (3-4), 54–61.
2. Fako, V. E., Furgeson, D. Y. (2009). Zebrafish as a correlative and predictive model for assessing biomaterial nanotoxicity. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61 (6), 478–486. doi: 10.1016/j.addr.2009.03.008
3. Huff, T. B., Tong, L., Zhao, Y., Hansen, M. N., Cheng, J. X., Wei, A. (2007). Hyperthermic effects of gold nanorods on tumor cells. *Nanomedicine*, 2 (1), 125–132. doi: 10.2217/17435889.2.1.125
4. Dreaden, E. C., Mackey, M. A., Huang, X., Kang, B., El-Sayed, M. A. (2011). Beating cancer in multiple ways using nanogold. *Chemical Society Reviews*, 40 (7), 3391–3404. doi: 10.1039/c0cs00180e
5. Huang, X., Jain, P. K., El-Sayed, I. H., El-Sayed, M. A. (2007). Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy. *Nanomedicine (Lond)*, 2 (5), 681–693. doi: 10.2217/17435889.2.5.681
6. Belyaeva, N. F., Kashirtseva, V. N., Medvedeva, N. V., Khudoklinova, Y. Y., Ipatova, O. M., Archakov, A. I. (2009). Zebrafish as a model system for biomedical studies. *Biochemistry (Moscow) Suppl. B: Biomedical Chemistry*, 3 (4), 343–350. doi: 10.1134/s1990750809040039
7. Zolotarev, K. V., Kashirtseva, V. N., Mishin, A. V., Belyaeva, N. F., Medvedeva, N. V., Ipatova, O. M. (2012). Assessment of Toxicity of Cdse/Cds/Zns/S,S-Dihydrolipoic Acid/Polyacrylic Acid Quantum Dots at Danio rerio Embryos and Larvae. *ISRN Nanotechnology*, 2012, 1–5. doi: 10.5402/2012/914636
8. Kovriznyh, J. A., Sotniková, R., Zeljenková, D., Rollerová, E., Szabová, E., Wimmerová, S. (2013). Acute toxicity of 31 different nanoparticles to zebrafish (*Danio rerio*) tested in adulthood and in early life stages – comparative study. *Interdisciplinary Toxicology*, 6 (2), 67–73. doi: 10.2478/intox-2013-0012
9. Lee, K. J., Nallathamby, P. D., Browning, L. M., Osgood, C. J., Xu, X. N. (2007). In vivo imaging of transport and biocompatibility of single silver nanoparticles in early development of zebrafish embryos. *ACS Nano*, 1 (2), 133–144. doi: 10.1021/nn700048y
10. Rizzo, L. Y., Golombek, S. K., Mertens, M. E., Pan, Y., Laaf, D., Broda, J., Jayapaul, D., Möckel, J. D., Subr, V., Hennink, W. E., Storm, G., Simon, U., Jahn-Dechent, W., Kiessling, F., Lammers, T. (2013). In Vivo Nanotoxicity Testing using the Zebrafish Embryo Assay. *Journal of Materials Chemistry B*, 1, Issue 32. – P. 3918. doi: 10.1039/c3tb20528b
11. Browning, L. M., Huang, T., Xu, X. H. (2013). Real-time in vivo imaging of size-dependent transport and toxicity of gold nanoparticles in zebrafish embryos using single nanoparticle plasmonic spectroscopy. *Interface Focus*, 3 (3), 20120098. doi: 10.1098/rsfs.2012.0098
12. García-Camero, J. P., Núñez García, M., López, G. D., Herranz, A. L., Cuevas, L., Pérez-Pastrana, E., Cuadal, J. S., Castellort, M. R., Calvo, A. C. (2013). Converging hazard assessment of gold nanoparticles to aquatic organisms. *Chemosphere*, 93 (6), 1194–1200. doi: 10.1016/j.chemosphere.2013.06.074
13. Bar-Ilan, O. R., Albrecht, M., Fako, V. E., Furgeson, D. Y. (2009). Toxicity Assessments of Multisized Gold and Silver Nanoparticles in Zebrafish Embryos. *Small*, 5 (16), 1897–1910. doi: 10.1002/sml.200801716

14. Asharani, P. V., Lianwu, Y., Gong, Z., Valiyaveetil, S. (2011). Comparison of the toxicity of silver, gold and platinum nanoparticles in developing zebrafish embryos. *Nanotoxicology*, 5 (1), 43–54. doi: 10.3109/17435390.2010.489207

15. ISO. (1996). Water quality – Determination of the acute lethal toxicity of substances to a freshwater fish [Brachydanio rerio Hamilton-Buchanan (Teleostei,

Cyprinidae)] – Part 3: Flow-through method. ISO 7346-3: 1996, 11.

16. OECD. (2006). Guideline for the testing of chemicals. Fish Embryo Toxicity (FET) Test. Draft proposal for a new guideline, 11.

17. Kim, K. T., Zaikova, T., Hutchison, J. E., Tanguay, R. L. (2013). Gold nanoparticles disrupt zebrafish eye development and pigmentation. *Toxicological Sciences*, 133 (2), 275–288. doi: 10.1093/toxsci/kft081

*Дата надходження рукопису 25.11.2014*

**Беляева Наталия Федоровна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Лаборатория экобиотехнологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», ул. Погодинская, 10, стр. 8, г. Москва, Россия, 119121

E-mail: natalia.belyaeva@ibmc.msk.ru

**Золотарёв Константин Владимирович**, младший научный сотрудник, Лаборатория экобиотехнологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», ул. Погодинская, 10, стр. 8, г. Москва, Россия, 119121

E-mail: fireaxe@mail.ru

**Каширцева Валентина Николаевна**, младший научный сотрудник, Лаборатория фосфолипидных нанолечков и транспортных систем, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича»

ул. Погодинская, 10, стр. 8, г. Москва, Россия, 119121

E-mail: koshmarina@mail.ru

**Дружиловская Оксана Сергеевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник, Лаборатория фосфолипидных нанолечков и транспортных систем, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», ул. Погодинская, 10, стр. 8, г. Москва, Россия, 119121

E-mail: strekalova.oksana@gmail.com

**Игнатов Дамир Вячеславович**, младший научный сотрудник, Общество с ограниченной ответственностью «ЭкоБиоФарм», пер. Б. Козловский, д. 11, стр. 1, г. Москва, Россия, 107078

E-mail: guest\_@rambler.ru

**Ипатова Ольга Михайловна**, доктор биологических наук, заведующий лабораторией, Лаборатория фосфолипидных нанолечков и транспортных систем, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», ул. Погодинская, 10, стр. 8, г. Москва, Россия, 119121

E-mail: ipatova@ibmc.msk.ru

**Михайлова Марина Викторовна**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, Лаборатория экобиотехнологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича», ул. Погодинская, 10, стр. 8, г. Москва, Россия, 119121

E-mail: m\_mikhailova@mail.ru